

THESES

MUNICH

1964

**Häufigkeit, Art und Ursachen
angeborener Mißbildungen**

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Elisabeth Schneider



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER GEBURTSHILFLICH-GYNAKOLOGISCHEN ABTEILUNG
DES KRANKENHAUSES RECHTS DER ISAR, MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. O. Bauer

Häufigkeit, Art und Ursachen angeborener Mißbildungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Schneider
aus München

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. O. BAUER
Korreferent:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.1964

MEINEN ELTERN

GEWIDMET

INHALTSANGABE

Einleitung	7
Häufigkeit	7
Anstieg der Missbildungsrate	8
Einteilung der Missbildungen	8
Statistische Einteilung der Missbildungen am Krhs. R.d.I.	9
Vergleich der Statistiken v. München, Marburg, Würzburg	10
Vererbung als Ursache der Missbildungen	11
Phänokopie	12
Wirkung allgemeiner Lebensbedingungen auf Art und Häufigkeit angeborener Missbildungen	12
Einfluss von Infektionskrankheiten	13
Bakterielle Infektionen	15
Sauerstoffmangel	15
Phasenspezifität	16
Stoffwechselerkrankungen der Mutter	17
Das geschlechtliche Altern der Frau	18
Schädigung durch ionisierende Strahlen	19
Amniotische Fäden	19
Medikamente	20
Einfluss der Psyche	22
Ergebnis einer Befragung der Mütter missgebildeter Kinder	22
Schlusswort	25
Zusammenfassung	26
Nachwort	27
Literaturverzeichnis	28
Lebenslauf	31

Einleitung

Während der Embryonalzeit bieten sich viele Möglichkeiten zu einer von der Norm abweichenden Entwicklung. Bei den dabei auftretenden Störungen ist zwischen Variationen und Anomalien genau zu unterscheiden. Die Meinungen vieler Autoren gehen hier zum Teil weit auseinander.

BICKENBACH weist darauf hin, dass als angeborene Missbildung nur angesehen werden darf, was primär nicht nach den erwarteten entwicklungsphysiologischen Sätzen verläuft, also nur die entwicklungsphysiologischen Fehlleistungen, die *Malae primae formationis*. Diese Unterscheidung erweist sich in der Praxis allerdings als ungemein schwierig, weil man dem Endzustand bei der Geburt die kausale Genese meistens nicht ansehen kann.

MAI vereinfacht deshalb und spricht von einer Missbildung dann, wenn die körperliche Beschaffenheit eines Organs oder Systems schon in der Entstehung vor der Geburt die Variationsbreite überschreitet.

Häufigkeit

Die gynäkologische Abteilung des Krankenhauses Rechts der Isar in München wurde im Sommer 1959 eröffnet. Das Zahlenmaterial ist wegen der relativ kleinen Zeitspanne verständlicherweise gering und berechtigt zu keinen Schlussfolgerungen. Trotzdem ist bei einem Vergleich mit anderen Statistiken manche aufschlussreiche Übereinstimmung zu finden.

Insgesamt handelt es sich vom August 1959 bis zum Februar 1962 um 47 Kinder mit angeborenen Missbildungen. Dabei kamen einmal Zwillinge zur Welt, ein Knabe und ein Mädchen, die beide mit Fussanomalien behaftet waren.

Die 47 Fälle teilen sich folgendermassen auf:

1959	waren von	92 Kindern	4 missgebildet:	= 4,34 %
1960	" "	1578	" 19	" = 1,20 %
1961	" "	1932	" 20	" = 1,03 %
1962	" "	328	" 4	" = 1,22 %

Mit Ausnahme von 1959 weisen diese Werte doch eine grosse Übereinstimmung

auf. Der Mittelwert beträgt 1,19 %.

Vergleicht man einschlägige Statistiken, so findet man mitunter beträchtliche Schwankungen der Mittelwerte. WILSON gibt z.B. eine Häufigkeit von 3,5 - 4 % an, EICHMANN und GESENIUS 1,24 %, eine japanische Statistik 0,408 %, KOVACS und MAKAY 1,2 %, KÜHNELT und ROTTER - POHL 1,87 %, BAUCKS 3,8 %.

Diese Statistiken weisen eine Spanne von 0,4 bis 4,0 % auf, obwohl sie alle etwa zur selben Zeit aufgestellt wurden.

Wie schon in der Einleitung bemerkt geht die Meinung darüber, ob es sich in einem Fall schon um eine Missbildung oder noch um eine Variation handelt, bei den Autoren vielfach auseinander. Dies mag einer der Gründe für das Schwanken der Werte sein.

Anstieg der Missbildungsrate

In der letzten Zeit wurde wiederholt die Meinung geäußert, die Zahl der Kinder, die jedes Jahr mit angeborenen Missbildungen zur Welt kommen, sei im Zunehmen. Gestützt wird diese Annahme von verschiedenen Statistiken. So verzeichnen EICHMANN und GESENIUS im Jahr 1913 0,32 %, 1949 aber 1,24 %. Bei KÜHNELT und ROTTER - POHL findet man einen Anstieg von 1934 0,7 %, zu 1,87 % im Jahre 1954.

Demgegenüber muss aber berücksichtigt werden, dass:

1. die klinischen Untersuchungsmethoden immer genauer werden.
Es ist also keineswegs gleichgültig, ob eine Statistik um 1900 oder 1962 aufgestellt wurde.
2. die Sektionsfrequenz erhöht ist. Äusserlich nicht sichtbare Missbildungen können auf diese Weise vermehrt aufgedeckt werden.
3. die Verhütung von Frühaborten in vielen Fällen mit Erfolg durchgeführt wird.

Gerade dieser letzte Punkt gab Anlass zu vielen Diskussionen. Man ist sich weitgehend darüber einig, dass Frühaborte häufig, aber längst nicht immer, eine Entwicklungsstörung der Eianlage aufweisen. VOGL legt sogar den Gedanken nahe, einen Abortus imminens eher sich beenden zu lassen und auszuräumen, als mühsam konservativ mit fraglichem Erfolg erhalten zu wollen.

Einteilung der Missbildungen

1. nach dem Zeitpunkt der Schädigung.

Je nachdem, wann die Störung einwirkt, unterscheidet man:

- a) Gametopathien, d.h. Fehlerhaftigkeit der Keimzellen;

- b) Blastopathien, d.h. Keimschäden zwischen Eizellbefruchtung und erstem embryonalem Herzschlag;
- c) Embryopathien, d.h. Fruchtschäden nach der Differenzierung in Embryo- und Trophoblast bis zum Abschluss der Organogenese;
- d) Fetopathien, d.h. die ab 4. Fetalmonat nach Abschluss der Organogenese eintretenden Fruchtschäden.

Sie bedingen zwar Reifungsstörungen der organisch voll entwickelten Frucht, aber keine Missbildungen (BAUCKS).

BICKENBACH und mit ihm viele andere Autoren vertreten aber die Meinung, dass diese Worte begrifflich zu verwaschen sind, um wirklich eine Einteilung zu ermöglichen.

2. nach der Art der Missbildung.

EICHMANN und GESENIUS haben in ihrer Statistik eine von anderen vielfach übernommene Einteilung der Missbildungen getroffen.

Sie unterscheiden:

- a) neuroektodermale Missbildungen
(Anencephalus, Spina bifida, Hydrocephalus, Meningocele);
- b) erbliche Missbildungen
(Hasenscharte, Klumpfuß, Polydaktylie, Hyposadie)
- c) "sonstige" Missbildungen
(Mongoloide Idiotie, Extremitätenmissbildungen, Naevus, Schiefhals).

BAUCKS hält sich nicht an diese Einteilung, weil sich Entstehungszeitpunkt und Ursache der Anlagestörung retrospektiv nur selten genau festlegen lassen, da das schädigende Agens in früher Embryonalentwicklungsphase mehrere Keimblätter zugleich treffen und - über einen längeren Zeitraum einwirkend - in mehreren Determinationspunkten Schäden setzen kann.

BAUCKS gruppiert deshalb die einzelnen Missbildungen, wie sie sich in ihrem morphologischen Endstadium zeigen, nach topographisch - anatomischen Gesichtspunkten.

Da diese Einteilung als sehr zweckmässig erscheint, soll sie auch hier getroffen werden.

Statistische Einteilung der Missbildungen am Krankenhaus rechts der Isar, München

Lokalisation, Geschlechtsverteilung und Häufigkeit der einzelnen Missbildungen auf die Gesamtzahl aller geborenen Kinder (3930)

Lokalisation	Zahl der Missbildungen	Zahl der Kinder mit Missbildungen			Häufigkeit in %
		m	w	zus.	
Extremitäten	45	12	22	34	1,14
ZNS	20	6	14	20	0,51
Eingeweideorgane	9	-	5	5	0,23
Haut	5	-	1	1	0,12
Ventrale Spaltbildg.	4	3	1	4	0,10
Gesicht	13	2	10	12	0,33
Urogenitaltrakt	29	1	12	13	0,74
Tractus digestivus	8	-	8	8	0,20
Sinnesorgane	1	-	1	1	0,02
Mongolismus	5	3	2	5	0,12
Schiefhals	1	1	-	1	0,02
Steissbeinfistel	2	-	2	2	0,05
Insgesamt	142				3,58

Bei den Missbildungen der Extremitäten überwiegt die Fehlstellung der Füße, also Spitz-, Klump-, Hakenfuss usw.

Auffallend ist auch eine stärkere Beteiligung des weiblichen Geschlechts an den Missbildungen. 44,7 % der missgebildeten Kinder sind Knaben. An den einzelnen Missbildungen sind sie nur mit 26 % beteiligt. EICHMANN und GESENIUS und auch BAUCKS fanden ebenfalls eine grössere Beteiligung des weiblichen Geschlechts, besonders bei Missbildungen am ZNS und bei Fehlstellung der Füße.

Vergleich der Statistiken von München, Marburg und Würzburg

Der zahlenmässige Vergleich der einzelnen Missbildungsgruppen mit anderen Autoren ist aus den schon vorher genannten Gründen sehr schwierig (geringes Zahlenmaterial, verschiedene Einteilungssysteme, andere Auffassungen über Missbildungen und Variationen).

Trotzdem zeigen sich bei der Gegenüberstellung der Statistiken des Krankenhauses Rechts der Isar und der Universitätskliniken Marburg (1955 - 1960) und Würzburg (1941 - 1958), beide nach BAUCKS, in einigen Gruppen recht gute Übereinstimmungen, wie die folgende Tabelle zeigt.

Vergleich der Häufigkeit einzelner Missbildungsgruppen zwischen der gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Rechts der Isar, München und den Univ.-Frauenkliniken Marburg und Würzburg.

Art der Missbildung	München	Marburg	Würzburg
	1959 - 62	1955 - 60	1941 - 58
Extremitätenmissbildg.	45 = 34,1%	103 = 30,7%	280 = 44,7%
Missbildg. d. ZNS	20 = 15,1%	91 = 27,1%	97 = 15,5%
Missbildg. d. Thoraxorg.	8 = 6,1%	38 = 11,3%	64 = 10,2%
Ventrale Spaltbildg.	4 = 3,0%	24 = 7,1%	40 = 7,3%
Gesichtsspalten u. Deform.	13 = 9,8%	22 = 6,5%	27 = 4,3%
Missbildg. d. Verdauungstr.	8 = 6,1%	21 = 6,3%	42 = 6,7%
Missbildg. d. Urogenitalorg.	29 = 22,0%	21 = 6,3%	25 = 4,0%
Sinnesorgane m. Defekten	-- --	6 = 1,8%	8 = 1,3%
Mongolismus	5 = 3,8%	10 = 3,0%	37 = 5,9%
Gesamtzahl d.einz.Missbild.	132 = 100 %	336 = 100 %	626 = 100 %

Bei der Gruppe der Missbildungen des Urogenitaltraktes zählte BAUCKS Hydrocelen testis nicht mit, während sie in der Münchener Statistik mitgerechnet wurden. Die Übereinstimmung bei den anderen Gruppen ist auffallend gut.

Vererbung als Ursache der Missbildungen

Bis vor kurzer Zeit glaubte man, die Vererbung sei der wichtigste Faktor bei der Entstehung der Missbildungen. Man sprach von Atavismen und meinte damit, dass die selben Konstellationen im Stoffwechsel, die in alten Zeiten einmal aufgetreten waren, sich wiederholen können (THOMAS)! Das bedeutet, dass Eigenschaften früherer Generationen, die bei den Eltern bzw. unmittelbar vorangehenden Generationen fehlten, wieder auftreten.

So wurden Hasenscharte, Wolfsrachen, Klumpfuß und Polydaktylie als in der Regel, wenn auch nicht gesetzmässig, genetisch bedingte, also vererbare Missbildungen bezeichnet (BÜCHNER, EICHMANN und GESENIUS). Anencephalie und Spina bifida können nach BÜCHNER vererbt werden.

Als sicher nicht vererbbar wurde vielfach die Mongoloide Idiotie bezeichnet (KÖNIG). Demgegenüber wies ILLING auf eine mögliche Mitbeteiligung rezessiver krankhafter Erbfaktoren hin, die durch zusätzliche ungünstige Bedingungen erst zur Manifestation gelangen sollen.

Bei einer Rundfrage, die an die in der Statistik des Krankenhauses Rechts der Isar betroffenen Frauen gerichtet war - es antworteten 31 der 46 Mütter -, zeigte es sich, dass ein Kind die Missbildung, es handelte sich um ein Fehlen

der Endphalangen der Hand, offensichtlich von der Mutter geerbt hatte. Der Vater eines Kindes, das mit einer Meningocele im LWS - Bereich zur Welt kam, hatte eine angeborene Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte.

Die übrigen Patientinnen gaben an, in ihrer Verwandtschaft seien bisher noch keine Missbildungen vorgekommen. Dabei darf aber nicht übersehen werden, dass heute nur sehr wenige Menschen etwas über ihre Urgrosseltern wissen; eine angeborene Missbildung von nicht zu grossem Ausmass kann also schon einmal vergessen werden.

In der letzten Zeit neigten einige Autoren dazu, die Vererbung bei der Entstehung von Missbildungen etwas ausser Acht zu lassen. Es ist aber doch an vielen Beispielen nachgewiesen, dass der Vererbung eine nicht unbedeutende Rolle zukommt. Eine sehr genaue Anamnese ist zu einer Klärung natürlich erforderlich.

Phänokopie

Eine überragende Bedeutung für das Wissen über die Entstehung angeborener Missbildungen kommt dem Erkennen der Phänokopie zu. Man versteht darunter die Tatsache, dass durch die Einwirkung exogener Faktoren Missbildungen entstehen können, die im Erscheinungsbild den durch genetische Faktoren bewirkten Missbildungen gleichen. Man kann also nicht so ohne weiteres sagen, ob ein Defekt durch die Erbmasse oder durch äussere Umstände bedingt ist (BÜCHNER, KÖNIG, BICHENBACH)!

Wirkung allgemeiner Lebensbedingungen auf Art und Häufigkeit der Missbildungen

Bereits nach dem ersten Weltkrieg wurde die Zunahme angeborener Missbildungen, besonders der Mongoloiden Idiotie, in Zusammenhang gebracht mit der herrschenden seelischen und materiellen Not (PREDIGER). Dagegen fällt bei einer Gegenüberstellung der Häufigkeit angeborener Defekte in den Statistiken mehrerer Grossradkliniken in der Zeit von 1945 - 1949 ein Rückgang der Missbildungsfrequenz auf und es tritt eine gewisse Übereinstimmung der Ergebnisse mit der zunehmenden Verbesserung der Lebensbedingungen zu Tage.

Während und nach dem Kriege musste man eine Verschiebung zugunsten der Defekte am ZNS feststellen (ARESIN und SOMMER, NOVAC, EICHMANN und GESENIUS, KÜHNELT und ROTTER - POHL, HOLBEIN). Diese Beobachtungen weisen auf die Bedeutung peristatistischer Faktoren für die neuroektodermalen Missbildungen, vor allem Anencephalie und Spina bifida.

PLEYDELL gewann bei der Aufzeichnung der Missgeburten in einer englischen

Grafschaft den Eindruck, dass eine Häufung, vor allem anencephaler Kinder, in den Städten mit niedrigerem Einkommen und Lebensstandard auftritt.

KOVACS und MAKAY stellten 1946 und 1947, also in der ersten Nachkriegszeit, und 1953 bei einer Grippeepidemie erhöhte Missbildungsfrequenz fest. Dabei waren 22,7 % der Kinder Anencephalen.

STEFFKO fand während der Hungersnot in Russland 1923/24 ebenfalls einen Anstieg der Missbildungsrate.

Einfluss von Infektionskrankheiten

1944 berichtete GREGG aus Australien von einer Beobachtung, die er während einer Röteln-Epidemie machte. Auch andere Ärzte bestätigten seine Erfahrungen. Es fiel nämlich auf, dass Kinder von Müttern, die in den ersten Schwangerschaftswochen an Röteln erkrankt waren, häufig Missbildungen aufwiesen. Es handelte sich dabei hauptsächlich um Mikrocephalie, angeborene Herzfehler, angeborenen Katarakt (Mikrophthalmie), angeborene Taubheit und um Störungen der körperlichen Entwicklung, z.B. Zahnbildungsdefekte, sowie der geistigen und nervösen Funktionen, z.B. Ataxie.

Man entdeckte bald, dass die Missbildungsfrequenz nicht nur nach Röteln anstieg, sondern auch nach anderen Virus-Erkrankungen. Die grosse Bedeutung der Viren bei der Entstehung von Missbildungen wird an einer Tabelle nach BICKENBACH deutlich. Die Rubeolen sind dabei allerdings nicht aufgeführt.

Krankheit	Lebendgeburt	Missbildungen
Masern	62	10 = 16,1%
Varicellen	24	3 = 12,5%
Mumps	98	22 = 11,5%
Poliomyelitis	104	3 = 2,9%
Hepatitis epid.	70	8 = 11,4%
Grippe (Influenza)	160	4 = 2,5%
Insgesamt	518	50 = 9,6%

TONDURY war es möglich, anhand der durch Röteln bedingten pathologischen Veränderungen an der Plazenta und den Embryonen, den Infektionsweg bei den Viru-Erkrankungen genau zu verfolgen. Durch die im mütterlichen Blut kreisenden Viren werden zunächst die Chorionepithelien befallen, anschliessend kommt es zu Endothelveränderungen der Zottengefässe, von denen sich nekrotische Teile abstossen und in den embryonalen Kreislauf gelangen. Am Herzen - hauptsächlich im Bereich des linken Ventrikels und in der Umgebung des Foramen ovale - spielt sich dann der gleiche Prozess ab, so dass von hier aus geschäd-

digtes Endo- und Myokard über den grossen Kreislauf in die einzelnen Organe gelangt.

Damit erklären sich die Schäden, die die Anlagen des Auges, des Ohres und der Zähne betreffen, ferner die Skelett- und Herzmuskulatur und das Gefässsystem. Letztere bedingen die mehr oder weniger grossen Blutungen unter der Haut und in den inneren Organen.

Als typische morphogenetische Störung infolge Rubeoleninfektion treten Defekte am Vorderhofseptum auf.

Für die Poliomyelitiserkrankung der Keimlinge sind ausgedehnte, rosettenartig begrenzte Nekrosen im Rückenmark und Gehirn kennzeichnend, die vielfach zu Zystenbildungen Anlass geben, ferner Atrophien ganzer Hirnteile (Hemisphären) zur Folge haben.

Gewebsschäden nach Mumps, Influenza und Hepatitis epidemica bezogen sich auf die epithelialen Anlagen von Auge, Ohr und Zahn, aber auch viele andere Organe, wie Gehirn, Niere, Nebenniere, Lunge, Leber waren in verschiedenem Grade betroffen.

BICHENBACH erläutert den Fundamentalvorgang, dessen Störung zu einer Missbildung führt folgendermassen: Es gibt Anhaltspunkte, dass pathologische Verläufe in der Nucleinsäurebildung eine Rolle spielen. Diese Annahme würde auch den Schlüssel dafür geben, dass die genetisch und mutativ entstandenen Missbildungen phänotypisch den exogen entstandenen gleich sind. Die Phänokopie lässt sich nämlich dadurch erklären, dass die Erbfaktoren selbst Strukturen von Desoxyribonucleinproteiden darstellen.

Auch die Viren bestehen aber aus Nucleoproteidmolekeln. Es ist also durchaus denkbar, dass die Viren bei ihrer Duplikation in den Wirtszelle den Zellnucleoproteiden den Sauerstoff wegnehmen und so zu formativen Entwicklungsstörungen führen.

BÜCHNER betont, dass bei den Defekten, die durch Viruskrankheiten vor allem den Röteln, hervorgerufen sind, nicht nur der unmittelbare Virusbefall des Embryo eine Rolle spielt, sondern auch die durch die Infektion bewirkte akute Temperatursteigerung und die dadurch bedingte Stoffwechselsteigerung bei Mutter und Embryo.

BRINSMADE und RÜBSAMEN wiesen das im Experiment folgendermassen nach: Sie injizierten bei schwangeren Kaninchen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen abgekochte Milch und bewirkten dadurch eine Temperatursteigerung von durchschnittlich 2 Grad C.

Der Erfolg gab ihnen recht, die Embryonen zeigten teils schwere, teils leichte Missbildungen, u.a. Mikrocephalie und Encephacelen oder vertebrale Spaltbildungen.

Schon 1877 hatte DARESTE an Hühnchen nachgewiesen, dass Temperaturer-

höhung zu Missbildungen führen kann.

Bakterielle Infektionen

Im Gegensatz zur Virämie bildet die Plazentaschranke bei Bakteriämie und bei Parasitämie oft ein Hindernis für den Erreger - Übergang auf den Embryo und jungen Feten.

Nach VERSE können die bakteriellen Infektionserreger sowohl über die fetalen Gefässe von der Plazenta aus als auch über Atem- und Verdauungstrakt vom Fruchtwasser aus in die Frucht eindringen. Einzelne Krankheitskeime gelangen infolge der Bakteriämie aus dem intervillösen Plazentaraum trotz unversehrten Synzytiums über die Chorionzotten in die fetalen Zottengefässe (z.B. Treponemen), während andere, z.B. Mykobakterien, erst in den Zotten selbst spezifische Herde bilden, von denen aus die Keime über die Zottengefässe den Feten erreichen.

BICKENBACH hält es für unwahrscheinlich, dass der Übergang der Bakterien auf den Embryo die Ursache der Fehlbildung ist. Es ist aber denkbar, dass die mit jeder Infektion verbundenen Änderungen der Plasmaproteine und die Antikörperbildung die Entwicklung stören.

Versuche haben ergeben, dass Antisera an Hühnerherzfibrioblasten, die ja nichts anderes darstellen als gefässlose embryonale Zellverbände, irreversible Zustandsänderungen hervorrufen (SEELICH und STOCKINGER).

BICKENBACH vermutet, dass die Schädigungen durch Änderungen der Oberflächenspannung bewirkt werden. Das wäre vielleicht auch der Grund für die Defekte bei *Toxoplasma gondii*, die zu hohen Antikörpertitern führt und die gehäuften Missbildungen bei serologischer Unverträglichkeit mit hohen Antikörperwerten.

Sauerstoffmangel

Einen Versuch von grosser Tragweite unternahm BÜCHNER mit seinen Mitarbeitern an Hühnchenembryonen. Sie brachten nämlich kurzfristig in einer Zeit von 3-5 Stunden an den Embryonen einen Sauerstoffmangel zur Wirkung. Vorher und nachher erfolgte die Bebrütung in normaler Atmosphäre und zu normalen Bedingungen. Wurde dieses Experiment am ersten Tag der Bebrütung durchgeführt, so traten Anencephalie, Spina bifida, Zyklopie und Herzektomie auf. Setzte man aber den Sauerstoffmangel am 2. - 4. Bebrütungstag, so waren die Hühnchen zwar äusserlich betrachtet gesund, hatten jedoch Defekte des Vorhof- und Ventrikelseptums.

Kurzfristiger Sauerstoffmangel - es genügt eine Viertelstunde - bewirkt beim schwangeren Kaninchen am 8., 9. oder 10. Tag der embryonalen Entwicklung,

vor allem in der 2. Hälfte des 9. Tages, Fehlbildungen der Wirbelsäule, besonders Blockwirbel, Keilwirbel und Verbiegungen der Wirbelsäule, die in der gleichen Art nicht selten auch beim Menschen entstehen.

Während der Entwicklung von Amphibien liess man auf die Keime Kohlensäure einwirken, die durch radioaktiven Kohlenstoff (C 14) markiert war. Normal atmende Keime bauen reichlich markierten Kohlenstoff im Zuge der Bildung von Nukleinsäuren ein. So gelingt es, im Radioautogramm des jungen Keimes die Orte des intensivsten Stoffwechsels zu markieren. Wurden aber Keime durch Blausäure einer Oxydationshemmung ausgesetzt, so war der Einbau von radioaktivem Kohlenstoff stark eingeschränkt. Das bedeutet: Durch Oxydationshemmungen wird vor allem die Synthese der Nucleinsäuren und der Proteine gestört.

BÜCHNER kam zu folgendem Ergebnis: Unter Sauerstoffmangel, unter Glukosemangel oder unter anderen Formen der Oxydationshemmung lässt sich der Stoffwechsel am jungen Amphibien-, Vogel- oder Säugerkeim so stören, dass ihm der Aufbau besonders wichtiger Makromoleküle nicht mehr gelingt. Dadurch vermag er bestimmte Strukturen nicht mehr vollkommen zu bilden. Infolgedessen entstehen an diesem oder jenem Organ Strukturdefekte oder Strukturverbildungen, also Missbildungen. Je nachdem in welchem Augenblick der Entwicklung der Sauerstoffmangel bzw. die Oxydationshemmung zur Wirkung gebracht wird, werden ganz verschiedene Organe und Organsysteme missgebildet.

Phasenspezifität

Unter Phasenspezifität versteht man die Tatsache, dass ein Faktor, der auf den Keim einwirkt, gleichgültig, ob es sich nun um Sauerstoffmangel im Versuch oder um Viren oder Bakterien handelt, zu einem bestimmten Zeitpunkt immer an einer bestimmten Stelle einwirkt. Es handelt sich bei diesen Schädigungen immer um schwere Stoffwechselstörungen. Da aber die Stoffwechselprozesse innerhalb des Keimes stets dort am intensivsten sind, wo besondere Strukturbildungen bevorstehen, entwickeln sich durch Störungen des embryonalen Stoffwechsels phasenspezifisch gerade an den Stellen Missbildungen, an denen die chemische Differenzierung bestimmter Strukturen jeweils im Gang ist.

Es kommt also gar nicht so sehr darauf an, was nun der schädigende Faktor ist, als vielmehr wann er einwirkt. Im gleichen Zeitpunkt ergeben die verschiedenartigsten Noxen die gleiche Formstörung (BÜCHNER, BICHENBACH). Anders ausgedrückt: Die Missbildung ist die für den Embryo charakteristische Antwort auf Schädigungen, die sein Leben nicht vernichten.

BOURQUIN hat diese Phasenspezifität erkannt und auf Grund von Krankengeschichten im Zusammenhang mit Röteln einen "embryopathologischen Stundenplan" (Horaire embryopathique) aufgestellt. Nach den Beobachtungen der Frei-

burger Schule kommt dieser zeitlichen Phasenspezifität eine allgemeine Bedeutung zu. Die Zeiten der Schädigung fallen offenbar mit der Determinationszeit der Organe zusammen.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Gehirn			XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX									
2. Auge			XXXXXXXXXXXXXX									
3. Herz			XXXXXXXXXXXXXX									
4. Extremitäten				XXXXXXXXXXXXXX								
5. Zähne						XXXXXXXXXXXXXX						
6. Ohr							XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX					
7. Lippe					XXX							
8. Gaumen										XXXXXXXXXX		
9. Bauch									XXX			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Die Zahlen bedeuten Wochen der Entwicklung. Nach dem 3. Schwangerschaftsmonat ist die Gefahr, dass eine schädigende Einwirkung zur Fehlbildung führt, nicht mehr so gross.

Stoffwechselerkrankungen der Mutter

Hemmung der Oxydation entsteht nicht nur durch exogenen Sauerstoffmangel sondern z.B. auch durch Herabsetzung des für die Oxydation zur Verfügung stehenden Substrates, vor allem durch Glukosemangel.

So erzeugte LANDAUER am Hühnchenembryo schwere Missbildungen besonders am Skelett, indem er in den Dottersack Insulin in geringen Mengen brachte. Dieses Experiment wurde von anderen in ähnlicher Form wiederholt.

Das Ergebnis dieses Versuches legt die Vermutung nahe, die vielfach betonte Zunahme von Missbildungen bei Kindern diabetischer Mütter sei die Folge einer Überdosierung von Insulin. Diese fehlerhafte Insulinierung stört den Kohlenhydrat-Stoffwechsel des Embryo; die Kohlenhydrate werden ihm gewissermassen entzogen (MEYER, KATSCH, BICKENBACH).

Die durch diese hormonelle Dysregulation bewirkten Keimschäden äussern sich neben der noch immer hohen Sterblichkeit in Hydramnion, Abort, Riesenkind sowie Herzmissbildung bis zu den schwersten, mit dem Leben unvereinbaren Defekten.

Nach VERSE wird eine primäre Hormondysregulation, verbunden mit der Toxämie bzw. der Ketoazidose, ätiologisch dafür verantwortlich gemacht. Ebenso können stärkere Hypoglykämien das fetale ZNS erheblich schädigen und Defekt-

bildungen im Sinne des postenzephalopathischen fetalen Schadens mit choreiformen und ataktischen Bewegungen sowie geistiger Retardierung verursachen (Embryopathia hypoglycaemica).

Eine Embryopathia hyperthyreotica kann bei einer mütterlichen Hyperthyreose resultieren (Anencephalie, Gaumenspalte, Spina bifida, multiple Missbildungen, Herzfehler).

Hypothyreodismus der Mutter bedingt vor allem in Kropfgegenden myxödematöse Neugeborene, evtl. aber auch echten Kretinismus mit Wachstumsstörungen, Geistesschwäche, Taubheit und Sprachstörungen, wobei die schweren regressiven Gehirnveränderungen eine Behandlung des voll ausgeprägten Kretins illusorisch machen.

Die zu intensive Thiouracilderivatmedikation der erworbenen mütterlichen Hyperthyreose kann beim Kind eine hypothyreote Stoffwechsellage mit Kropferscheinungen induzieren (VERSE).

Das geschlechtliche Altern der Frau

Während man früher annahm, dass die Ovarien einer Frau sich immer gleich bleiben, weiss man heute, dass sie ebenfalls dem Alterungsprozess unterworfen sind. Das wird sowohl bei der Untersuchung der Ovarien unter dem Mikroskop deutlich, auf noch drastischere Weise aber in den Statistiken.

KOVACS und MAKAY fanden, dass Kinder von Müttern über 40 Jahren zu 2,3 %, bei Frauen unter 21 Jahren zu 1,1 % und in den dazwischenliegenden Jahren zu 0,9 % missgebildet sind.

BÜCHNER und STIEVE berichten ähnliches.

MALPAS entdeckte Anencephalus, Hydrocephalus, cong. Vitien und Mongoloide Idiotie viel häufiger bei Kindern alter Mütter. Anencephalie kam z.B. bei Kindern von Frauen mit einem Gebäralter zwischen 46 und 50 Jahren 10-mal so oft vor wie bei denjenigen, deren Mütter zwischen 16 und 20 Jahren waren.

BÜCHNER erklärt Nachkriegsmisbildungen keineswegs nur als die Folge einer Mangelernährung. Er weist vielmehr auf die besonders in Konzentrationslagern oft bestehende Amenorrhoe. Nach dem Wiedereinsetzen der Menses bestanden zunächst noch einige Zeit infolge hormoneller Ovarialinsuffizienz Störungen im Aufbau der Uterusschleimhaut und Hemmung ihrer zyklischen Reifung. Daraus resultierten dann Störungen in der Bildung der Dezidua. Dadurch müssen vorübergehend die Sauerstoff- und Glukoseversorgung des Embryo gestört sein, wenn es in dieser Zeit schon zu einer Schwangerschaft gekommen ist.

Unreife des Eibetts bei einer I - para und nach dem 5. Kind bedeuten nach der Ansicht BÜCHNERS ebenfalls vorübergehende Zustände des Blut-, Sauerstoff- und Glukosemangels.

KÖNIG spricht geradezu von einer durch die Überalterung auftretende Verminderung der Reproduktionsfähigkeit. Dies gewinnt besonders in der letzten Zeit durch die neuesten Erkenntnisse über die Entstehung der Mongoloiden Idiotie an Bedeutung.

Bei der Mongoloiden Idiotie handelt es sich um eine Chromosomen-Aberration. Die wissenschaftlichen Forschungen auf diesem Gebiet sind noch nicht abgeschlossen. Aber man nimmt heute an, dass diese Form von Schwachsinn dann gegeben ist, wenn bei der Reifeteilung ein Chromosom zuviel im reifen Ei verbleibt. Es befinden sich also nicht 23, sondern 24 Chromosomen in der reifen Eizelle (OTTO, LENZ). Es handelt sich dabei um das Chromosom 21, das bei den Mongoloiden 3-fach vorhanden ist. (LEJEUNE)

Schädigung durch ionisierende Strahlung

Die schädliche Wirkung von Röntgenstrahlen auf den Fortpflanzungsapparat ist schon längere Zeit bekannt.

KAVEN fand im Experiment, dass eine Röntgenbestrahlung bei einer schwangeren Maus zur Resorption an schon gebildeten Gehirnstrukturen führen.

MAYER beschreibt Mikrocephalie und Augenmissbildung nach einer Fehlbestrahlung - die Schwangerschaft war für ein Uterusmyom gehalten worden.

BICKENBACH findet eine bemerkenswerte Übereinstimmung der Defekte nach Radium- und Röntgenstrahlen in der Frühschwangerschaft mit dem Gregg-Syndrom. Auch hier kommt es zu angeborenem Katarakt, Mikrocephalie, Mikrophthalmie, Mikrognathie und Mikromelie einzelner Gliedmassen.

Die fetale Sterblichkeit infolge einer Atombombenexplosion erwies sich nach VERSE ebenso wie die Zahl der Embryopathien bei lebend geborenen Kindern (v.a. mit Mikrocephalie, Oligophrenie) als direkt proportional zur Entfernung der damals graviden Mütter vom Explosionszentrum und damit zu mehr oder weniger starken Strahlungsexposition.

Demgegenüber ist HEPP der Ansicht, die anfänglich aufgestellte Behauptung, radioaktiver "fall out" aus Atombombenversuchen verschulde eine erhöhte Missbildungsrate, sei nicht richtig.

Auch aus einer Statistik der Japaner SHOJI JIMI, TOMOKARU SHOJI und SOICHIRO MATSUO geht hervor, dass in Nagasaki von 1947 bis 1956 keinesfalls ein Zusammenhang zwischen der Atombombenexplosion und den aufgetretenen Missbildungen festgestellt werden konnte.

Amniotische Fäden

Schon 1876 befasste sich SIMONART mit den sog. amniotischen Fäden, die in

vielen Fällen als Ursache von Spontanamputationen angesehen werden. Spontanamputationen sind Verbildungen an den Extremitäten, bei denen grössere oder kleinere Gliedabschnitte völlig fehlen (RENNER).

Diese amniotischen Fäden, auch Simonartsche Fäden genannt, werden häufig als Umwelterscheinungen angesehen, verursacht durch Störungen von Seiten der Mutter oder durch lokale Erkrankungen des Amnions (KLÖPPNER).

SEITZ vertrat die Ansicht, die Ursache für die Entstehung dieser Fäden seien Fehler in der Erbmasse. Er berichtet von einem Mann, der mit seiner leiblichen Schwester 4 Kinder mit schwersten amniotischen Abschnürungen an Armen und Beinen erzeugte, mit einer ihm nicht verwandten Frau dagegen 2 normale Kinder.

DEBRUNNER lieferte im Experiment den Beweis für die abschnürende Wirkung der amniotischen Fäden. Er knüpfte nach der operativen Eröffnung der Fruchtsäcke Seidenfäden lose um die Extremitäten von Kaninchenembryonen. Wirklich traten Spontanamputationen auf. Selbst kräftig entwickelte Hinterläufe fast ausgetragener Kaninchenfüßen fielen einer zarten Umschlingung mit dünnstem Seidenfaden in wenigen Tagen zum Opfer und wurden bis zur Geburt vom Fruchtwasser vollständig resorbiert.

Es handelte sich bei diesem Versuch nicht um zufällige grobe Gewebsläsionen während der Operation. Das bewiesen Kontrolleingriffe, wie Diaphysendurchtrennung, die prompt unter Erhaltung der Extremität zur Heilung kamen.

Die "günstigste" Zeit für die Entstehung amniotischer Stränge ist die 3. - 10. Woche des embryonalen Lebens (RENNER). MAYER vertritt allerdings die Ansicht, dass sie auch später noch entstehen können.

RENNER kommt zu dem Schluss, man müsse bei den sog. Spontanamputationen mit verschiedenen Entstehungsmöglichkeiten rechnen, wobei aber die amniotischen Fäden sicher in der Mehrzahl der Fälle die Ursachen darstellen, wenn es sich nicht um familiäres Auftreten handelt.

Fehlstellung von Extremitäten beruht nach allgemeiner Anschauung auf einer intrauterinen Lageanomalie. EICHLER fand aber bei 30,4 % der Kinder mit Klumpfüßen weitere Defekte, meist Spina bifida und Hydrocephalus. Dies bewog EICHLER auf eine mögliche Bedeutung der Medullarplatte bei der Entstehung des Klumpfußes hinzuweisen.

Medikamente

In den letzten Jahren stieg gerade in der Deutschen Bundesrepublik die Zahl der Kinder mit Phokomelie alarmierend an. Bei dieser Missbildung sitzen die Hände und die Füße - ähnlich wie beim Sehund die Flossen - unmittelbar dem Rumpf auf. Das wird durch eine hochgradige Hypoplasie der langen Röhrenknochen

bedingt. Dieser schwere Defekt tritt nach WEICKER fast immer kombiniert mit anderen Mängeln auf, wie z.B. distalem Strahlmangel und Spaltbildungen im Gesicht, Sattelnase, Hämangiome, Herzmissbildungen, Magen- und Darmatresien.

Es kann wohl kein Zweifel mehr bestehen, dass diese Missbildungsrate weitgehend durch Arzneien verursacht wurde, die in den letzten Jahren in den Handel kamen. Auffallenderweise wurden in Ländern, in denen es diese Thalidomid-haltigen Medikamente nicht gab, keine derartigen Defekte beobachtet. So verzeichnen Dänemark, England, Holland, Belgien, Frankreich, Schweiz, Österreich und die DDR keinen Anstieg der Phokomelien. Dagegen sprechen Fälle im Baseler Raum und Ostberlin nach der Ansicht von HEPP für eine Verschleppung des toxischen Agens über die Grenze. Zudem traten in jüngster Zeit mehrere Fälle im englischen und im australischen Raum auf, in Gegenden, in die eines der in Frage kommenden Medikamente in letzter Zeit bis zur Einziehung in grossem Umfang exportiert wurde.

Die kritische Phase der Schädigung trifft nach WEICKER auf den 31.-39. Tag nach der Konzeption. Aber nur 20 % der Frauen, die in dieser Zeit ein Thalidomid-Präparat eingenommen hatten, bekamen ein missgebildetes Kind. Das Geschlechtsverhältnis der betroffenen Kinder ist unauffällig. Die Überlebenschance ist stark herabgesetzt: 1/3 aller phokomelen Kinder und etwa 1/7 der Kinder mit leichteren Extremitätendefekten sterben kurz vor, bei oder nach der Geburt.

Tierversuche mit Thalidomid-Präparaten führten zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Aufschlussreicher ist die Mitteilung von Prof. KLINKE, dass seit Ende Juli die Zahl der Kinder, die mit verstümmelten Gliedmassen geboren werden, stark zurückgegangen ist. Genaue statistische Angaben fehlen noch. Der 25. Juli galt als Stichtag, da zu diesem Zeitpunkt das Contergan etwa 9 Monate aus dem Handel zurückgezogen war.

RUMMEL weist darauf hin, dass auch andere Medikamente teratogenetische Wirksamkeit besitzen. Vor allem mahnt er zur Zurückhaltung gegenüber Chloramphenicol, dem Streptomycin, der parenteralen Anwendung von Antibiotika der Erdbakteriengruppe und der im fetalen Organismus zur Kumulierung neigenden Sulfonamide.

Die Entgiftung des Chloramphenicols erfolgt beim Menschen über die Koppelung an Glukuronsäure. Dieser Mechanismus versagt beim Erwachsenen bei allen Leberparenchymstörungen. Beim Neugeborenen ist der Glukuronsäure-Mechanismus noch nicht ausgereift und funktionsunfähig, deshalb kann die Anwendung von Chloramphenicol beim Neugeborenen zu schweren kardiovaskulären Kollapszuständen führen. Angesichts der prompten Plazentapassage und der hohen fetalen Spiegel ist deshalb die Verabreichung des Chloramphenicols in der Schwan-

gerschaft kontraindiziert.

Einfluss der Psyche

Die Frage, inwieweit psychologische Momente, die auf die schwangere Frau einwirken, die Frucht schädigen können, ist auch heute noch sehr umstritten.

MAYER vertritt die Ansicht, es komme beim Schreck durch Adrenalin-Ausschüttung im Sinne einer sympathiko-adrenalen Notfallfunktion zu einem Spasmus im Gebiet des placentaren Kreislaufes und damit zum Fruchttod. Bleiben die Früchte am Leben, so sei es denkbar, dass ein Spasmus der Hirngefäße durch Wegfall oder Verminderung der Sauerstoffversorgung zu Nekrosen und damit vielleicht auch zur Hirnmisbildung führt.

Auch MARCHAND verweist auf gestörte Plazentarzirkulation, veränderte Uterusinnervation und Neigung zum Abort als Folge des psychischen Traumas. Starker Lärm soll vermehrte Kindsbewegung auslösen.

SONNTAG denkt an vermehrten Übergang von Adrenalin und Acetylcholin auf den Embryo. Diese "Überschwemmungen" können nach der Meinung von THOMAS Schaden stiften.

Ergebnis einer Befragung der Mütter missgebildeter Kinder

An die 46 Mütter der 47 im Krankenhaus rechts der Isar geborenen missgebildeten Kinder wurde ein Fragebogen geschickt, in dem Erkundigungen eingezogen wurden über in der Familie etwa schon aufgetretene Fehlbildungen, Regelmässigkeit der Menses vor der Schwangerschaft, einer evtl. Hormonbehandlung, Erkrankungen, vor allem Infektionen während der Gravidität. Weiterhin wurde nach besonderen Beschwerden, Röntgenuntersuchungen und Bestrahlungen, der Einnahme von Medikamenten, besonders von Schlafmitteln, nach seelischen Aufregungen und aussergewöhnlichen körperlichen Anstrengungen geforscht. Abschliessend wurde die Frage gestellt, ob nach dem missgebildeten noch ein Kind zur Welt gekommen sei, oder ob eine Totgeburt oder ein Abgang erfolgte.

31 der betroffenen Frauen antworteten.

Da die Fälle voneinander zu verschieden sind, um sie in einer Tabelle zusammenzustellen, halte ich es für das Beste, die einzelnen Ergebnisse der Befragung kurz zu schildern.

Nur in zwei schon früher erwähnten Fällen ist ein Hinweis auf eine mögliche Vererbung gegeben.

In einem Fall handelte es sich um eine leichte Peromelie an Händen und Füssen; die Mutter hatte ähnliche Defekte.

Der Vater eines anderen Kindes, das mit einer Meningocele im LWS-Bereich geboren wurde, hatte eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Es ist hier problematisch, von Vererbung zu sprechen.

Zwei Frauen wurden vor der Schwangerschaft wegen einer Erkrankung des Genitales behandelt. Bei der Mutter eines Kindes, das eine Spitzfusstellung beiderseits aufwies, wurde eine Abrasio wegen eines Geschwüres am Muttermund unternommen. Im anderen Fall hatte die Patientin 4 Jahre vor der Gravidität eine Adnexitis durchgemacht. Ihr Kind wies eine Peromelie der Hand und Syndaktylie des Fusses auf.

In 5 Fällen liess sich eine Infektionskrankheit während der Schwangerschaft feststellen.

Die Mutter eines Kindes, das bei der Geburt mit einem Klumpfuss behaftet war, litt im 6. Monat der Gravidität an einer Nierenbeckenentzündung. Es könnte sich allerdings bei diesem Defekt um eine durch die Infektion nicht bewirkte intrauterine Lageanomalie handeln.

Eine leichte Grippe machte eine Frau durch, deren Kind mit einer Meningocele, einer Hydrocele und Klumpfüssen mit Parese beider Beine geboren wurde. Leider gab die Patientin den Zeitpunkt ihrer Erkrankung bei der Befragung nicht an.

Die Mutter eines Kindes, das eine Phokomelie aufwies, litt in der 2. Schwangerschaftswoche an einer Mumps, die 14 Tage anhielt. Dazu kommt, dass die Frau während der Gravidität Contergan erhielt, in der 6. und 7. Woche 5 Tabletten.

Ähnlich verhält es sich bei einer Patientin, deren Kind ebenfalls mit einer Phokomelie geboren wurde. Sie war am Anfang ihrer Schwangerschaft an einer leichten Grippe erkrankt, die eine Woche anhielt. Während der Gravidität, genauer Zeitpunkt nicht bekannt, nahm sie 60 Contergan-Tabletten insgesamt.

Die Mutter eines totgeborenen Kindes mit Craniorhachischisis totalis hatte eine 3-tägige leichte Grippe. Bedeutsam scheint aber ihre Tätigkeit als Röntgenassistentin über einen Zeitraum von 4 Jahren vor der Schwangerschaft zu sein.

Ausser diesem fanden sich noch 3 weitere Fälle mit einer möglichen Einwirkung ionisierender Strahlen auf den Embryo.

Eine Patientin verlebte die ersten 5 Schwangerschaftsmonate in Schweden, zu einer Zeit, als der schwedische Rundfunk erhöhte Radioaktivität meldete. Ob diese Radioaktivität schuld am Klumpfuss des Kindes ist, - es ist überdies unehelich und die Patientin hatte grosse Angst vor ihrem Vater - könnte vielleicht anhand einer schwedischen Statistik dieser Zeit ergründet werden.

Eine Röntgen-Reihenuntersuchung wurde an der Mutter eines Kindes mit einem

Hydrocephalus ausgeführt, als sie sich im 2. oder 3. Schwangerschaftsmonat befand.

Als einzigen Anhaltspunkt für die Entstehung eines Wolfsrachsens an ihrem Kinde gibt eine Patientin eine Durchleuchtung des Oberkörpers im 2. Schwangerschaftsmonat an.

Einige Frauen gaben an, während der Gravidität Medikamente genommen zu haben. Im Gegensatz zu den schon vorher erwähnten Fällen, bei denen ausser der Einnahme von Arzneien evtl. noch andere Faktoren wirksam wurden, liegen hier keine weiteren Anhaltspunkte vor.

Die Mutter eines Kindes, das eine Lippen- und Kieferspalt aufwies, nahm Medikamente, weiss aber nicht mehr, um welches Präparat es sich dabei handelte, noch wieviel und wann sie es nahm.

Ähnlich ist die Sachlage bei der Mutter eines Kindes mit Phokomelie.

Ausser den beiden Frauen, deren Conterganverbrauch schon erwähnt wurde, nahm noch eine Patientin insgesamt etwa 60 Tabletten, weil sie während der Gravidität mit seelischen Aufregungen belastet war.

Insgesamt gaben 6 Patientinnen seelische Aufregungen während der Schwangerschaft an. Bei 3 von ihnen war es der einzige Anhaltspunkt; eine Frau hat eine Hyperthyreose, von den anderen nahm die eine wie schon erwähnt Contergan, die andere unterzog sich einer Röntgen-Reihenuntersuchung (s.oben).

Eine 19-jährige I-para, Mutter eines Kindes mit mongoloider Idiotie, stürzte in der 10. Schwangerschaftswoche vom Motorrad.

In einem Fall erklärte der Kinderarzt die Entstehung eines Klumpfusses als Laeganomalie.

10 der befragten Frauen konnten keinerlei Angaben machen.

37 der Patientinnen waren Erstgebärende, eine davon hatte vorher schon einen Abgang im 4. Schwangerschaftsmonat.

6 der Frauen waren Zweitgebärende, 2 waren Drittgebärende, eine Frau brachte das 6. Kind zur Welt (es handelte sich dabei um eine Paromelie des Armes).

Alle vorher geborenen Kinder waren bei allen Frauen gesund und völlig normal entwickelt.

4 Frauen brachten nachher je ein normal entwickeltes Kind zur Welt.

Eine Patientin hatte, nachdem sie von einem Kind mit einer Menigocele im LWS-Bereich entbunden worden war, noch einen Abgang im 3. Monat.

Die Patientinnen hatten bei der Geburt des missgebildeten Kindes ein Alter zwischen 17 und 37 Jahren. Bei den Müttern der mongoloiden Kinder handelte es sich um eine 19-, eine 24-, eine 28-, eine 30- und eine 35-jährige Frau.

Das Alter des Vaters war jeweils entsprechend und wies in keinem Fall einen grossen Unterschied auf.

Die 5 Mütter mongoloider Kinder waren Erstgebärende.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Angaben der Patientinnen folgendes:

10 sind völlig ohne Anhaltspunkte;

2 beruhen möglicherweise auf Vererbung;

2 der Frauen waren vorher am Genitale erkrankt;

5 der Patientinnen litten während der Schwangerschaft an Infektionskrankheiten;

4 der Frauen wurden durchleuchtet oder standen sonst unter Strahleneinwirkung;

5 nahmen Medikamente, 3 davon sicher Contergan;

6 litten unter seelischen Aufregungen;

1 erlitt ein Trauma;

1 stellte sich als intrauterine Lageanomalie heraus.

Da mehrere Frauen verschiedene Anhaltspunkte gaben, ist die Gesamtsumme grösser als 31.

BICKENBACH gibt als mögliche Ursachen über 60 % Störungen von seiten der Mutter an, 6 % familiäre Belastung und über 40 % ohne besondere Vorgeschichte an, während WILSON 10 % als genetisch, und 1 % durch Umweltfaktoren verursacht schätzt, d.h. also 90 % bleiben unaufgeklärt.

Schlusswort

Diese Angaben, so spärlich sie auch sind, veranlassen doch zu der Schlussfolgerung, dass noch mehr als bisher darauf zu achten ist, dass schwangere Frauen keine Medikamente zu sich nehmen, die nicht seit langer Zeit erprobt und erwiesenermassen unschädlich sind. Röntgenuntersuchungen, die nicht für die Mutter aus gesundheitlichen Gründen unumgänglich notwendig sind, sollten unterlassen werden. Die schwangeren Frauen müssen genau über die Gefahren aufgeklärt werden, die Infektionen und eine unregelmässige Lebensführung mit sich bringen.

Nur durch gewissenhafte Beratung der Eltern, sorgfältige Untersuchung der Schwangeren und weitere Forschungen wird es möglich sein, Missbildungen zu verhindern.

Anhand von 47 Fällen missgebildeter Kinder, die im Krankenhaus rechts der Isar vom August 1959 bis zum Februar 1962 geboren wurden, lässt sich eine Häufigkeit angeborener Missbildungen von 1,19 % feststellen. Ähnliche Statistiken anderer Kliniken schwanken zwischen 0,4 % und 4 %.

Nach dem Zeitpunkt ihrer Entstehung werden die Missbildungen eingeteilt in Gametopathien, Blastopathien, Embryopathien und Fetopathien. Nach ihrer Art ist zu unterscheiden zwischen neurektodermalen, erblichen und "sonstigen" Defekten oder nach topographisch-anatomischen Gesichtspunkten. Vergleiche mit Statistiken von Marburg und Würzburg zeigen dabei in Bezug auf die einzelnen Gruppen gute Übereinstimmung. Bevorzugt betroffen sind Extremitäten und ZNS.

Als Ursache der Missbildungen sind zu nennen: Vererbung, schlechte Umweltbedingungen, Infektionskrankheiten, Anoxie, Stoffwechselkrankheiten und Überalterung der Mutter, Strahlen, intrauterine Veränderungen und Medikamente. Ein Einfluss der Psyche ist sehr umstritten. Die Art der Noxe ist dabei weniger ausschlaggebend als der Zeitpunkt ihrer Wirksamkeit. Diese Phasenspezifität wurde an einem "embryo-pathologischen Stundenplan" dargestellt.

An die Mütter der betroffenen Kinder wurde ein Fragebogen geschickt, den 31 Frauen beantworteten. Dabei ergaben sich folgende möglichen Ursachen:

- bei 32,2 % kein Anhaltspunkt
- 19,2 % ungünstige Lebensverhältnisse
- 16,1 % Infektionskrankheiten
- 16,1 % Medikamente
- 12,8 % Strahlen
- 6,4 % Vererbung
- 6,4 % Genitalerkrankungen
- 3,2 % Trauma
- 3,2 % intrauterine Lageanomalie

Einige Frauen machten mehrere Angaben, so dass die Summe über 100 % liegt.

Im Schlusswort wurde noch auf die Notwendigkeit einer sorgfältigen Untersuchung und Beratung gravider Frauen hingewiesen.

Für die Übernahme des Referates bin ich
Herrn Professor Dr. O. BAUER zu Dank verpflichtet.

Herrn Oberarzt Dr. H. KELLER danke ich für die
Überlassung des Themas und die Hilfsbereitschaft bei
der Ausarbeitung.

Literaturverzeichnis

- | | |
|----------------------------|---|
| Aresin N. und Sommer K.H. | Zbl.Gyn. 72 (1950) S. 1329 |
| Baucks K. | Geburtsh. u. Frauenhk. 2 (1962) S. 144 |
| Bickenbach W. | Arch.Gyn. 186 (1955) S. 370 |
| Bourquin J.B. | Les malformations du Nouveauné, Paris 1948, zit. nach Bickenbach |
| Brinsmade a.u. Rübsamen H. | Naturwiss. 43 (1956) S. 259 |
| Büchner F. | Med. Klinik, 18 (1952) S. 605
Dtsch.med.Wschr. 34 (1956) S. 1341
Stoffwechsel und Struktur in der modernen Pathologie, Ans Ferdinand Schulz-Verlag, Freiburg 1959 |
| Dareste C. | Recherches sur la production artificielle des monstruosités, Paris 1877, zit. nach Büchner |
| Debrunner H. | Arch.orth.Chir. 28 (1930) S. 2 |
| Eichmann E. u. Gesenius H. | Arch.Gyn. 181 (1952) S. 168 |
| Gregg N. | Trans.Ophthalm. Soc.Austral. 3 (1941) S. 35; 4 (1944) S. 144 |
| Hepp O. | Med. Klinik 11 (1962) S. 419 |
| Holbein R. | Dtsch.Gesd.wes. 7 (1952) S. 281 |
| Illing J. | Mshr. f. Kinderhk. 78 (1939) S. 353 |
| Katsch G. | Verh.Dtsch.Ges.Naturforscher u. Ärzte, 1954 (1955) S. 134 |
| Kaven A. | Zschr.menschl.Vererb.-Konstitutionslehre 22 (1938) S. 247 |
| Klinke K. | zit. nach Münchn.med.Wschr. 37 (1962) S. 1744 |
| Klöppner K. | Arch.Gyn. 177 (1950) S. 82 |
| König K. | Der Mongolismus, Hippokrates Verlag Stuttgart, 1959 |

- Kovács I. u. Makay L. Zbl.Gyn. 82 (1960) S. 1335
- Kühnelt H. u. Rotter-Pohl, P. Zbl.Gyn. 77 (1955) S. 893
- Landauer W. J.Exper.Zool. 98 (1945) S. 65
105 (1947) S. 145
- Lejeune Concours méd. 84 (1962) S. 1289
zit. Münchn.med.Wschr. 38 (1962) 1791
- Lenz W. Ber.ges.Gyn.u.Geburtsh. 73 (1961) 115
- Mai W. Kinderhsk.Lehmanns Verlag, Mü. 1960
- Malpas P. Ber.ges.Gyn.u.Geburtsh. (1938) S. 299
- Marchand F. Missbildungen, Eulenberg's Real-Enzyklp.
XV, Berlin, Urban und Schwarzenb. 1897
- Mayer A. Geburtsh.u.Frauenhk. 12 (1952) 1075
- Meyer J.B. Erg.inn.Med.N.F. 4 (1953)
- Novac J. Zbl.Gyn. 72 (1950) S.1313
- Otto H. Med.Klinik 56 (1961) S. 377
- Pleydell M.J. Ber.ges.Gyn.u.Geburtsh. 72 (1960)
S. 239
- Prediger Zbl.Gyn. 83 (1961) S. 1053
- Renner A. Intrauterine Amputation durch Amnion-
stränge. Inaug.-Diss. München 1934
- Rummel H.H. Münch.med.Wschr. 40 (1962) S. 1870
- Seelich F. u. Stockinger L. Z.Zellforsch. 39 (1953) S. 212
- Seitz L. Mschr.Geburts. u. Gyn. 94 H. 1 u. 2
S. 236
- Shoji Jimi, Tomokaru Shoji, Soichiro Matsuo
Ber.Ges.Gyn.u.Geburtsh. 72 (1960) 238
- Sonntag ohne Angabe, zit. nach Thomas
- Stieve H. Der Einfluss des Nervensystems auf Bau
und Leistungen der weiblichen Geschlechts-
organe des Menschen. Akad.Verlagsges.
Leipzig, 1942

Steffko A.	Virchow.Arch. Bd. 252, S. 384
Stroik H.H.	Roux.Arch. 147 (1951)
Thomas E.	Die kindliche Entwicklung, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1961
Tiedemann H.u.H.	Zeitschr.Naturforsch. 9 b (1955) 371
Töndury G.	Embryopathien, Springer Verlag Berlin, 1962
Versé H.	Ärztl.Mitteil. 37 (1962) S. 1869
Vogl A.	Zbl.Gyn. 83 (1961) S. 282
Weicker H.	Dtsch.med.Wschr. (1962) S. 1597
Weidenbach A.	Zbl.Gyn. 81 (1961) S. 1048
Wepler	Dtsch.med.Wschr. (1937) S. 1302
Wilson J.	Ber.ges.Gyn.u.Geburtsh. 74 (1961) S. 218

Lebenslauf

Ich, Elisabeth Maria Regina Schneider, geb. Senft wurde am 11. Februar 1939 als Tochter des Dr. med. Josef Senft und seiner Ehefrau Karolina Senft, geb. Salleck in Abensberg in Niederbayern geboren. Ab Herbst 1945 besuchte ich die Volksschule in Abensberg. 1949 trat ich in die Oberschule in Günzburg/Donau ein. Im Juni 1958 bestand ich die Reifeprüfung am Realgymnasium der Englischen Fräulein in Regensburg. Im November 1958 begann ich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München das Studium der Medizin. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Frühjahr 1961. Am 30. Januar 1963 heiratete ich den Dipl.-Ing. Michael Schneider. Im Juni 1964 bestand ich das medizinische Staatsexamen



